Aus dem Institut für Pharmakologie und Toxilogie
der Universität Würzburg
Direktor: Prof. Dr. med. U. Trendelenburg

ZUR BEDEUTUNG DES HYPOTHALAMUS FÜR DIE ZENTRALE BLUTDRUCKREGULATION

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Peter Schartner

aus Seeon

Würzburg, den 12. Juni 1980

Aus dem Institut für Pharmakologie und Toxilogie
der Universität Würzburg
Direktor: Prof. Dr. med. U. Trendelenburg

ZUR BEDEUTUNG DES HYPOTHALAMUS FÜR DIE ZENTRALE BLUTDRUCKREGULATION

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Peter Schartner

aus Seeon

Würzburg, den 12. Juni 1980

Referent: Prof. Dr. A. Philippu

Korreferent: Prof. Dr. U. Trendelenburg

Dekan: Prof. Dr. K.-H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 12.11.1980

UNIV. LEIDEN BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

EINLEITUNG 1

METHODEN 3

Statistik 7

Verwendete Substanzen 7

ERGEBNISSE 8

1. Hinterer Hypothalamus 8

1.1 Wirkung von Nikotin auf die durch elektrische Stimulierung des hinteren Hypothalamus hervorgerufenen Blutdruckanstiege. 8

1.2 Wirkung von Tolazolin auf die durch elektrische Stimulierung des hinteren Hypothalamus bedingten pressorischen Blutdruckeffekte. 10

1.3 Wirkung von Nikotin auf die durch elektrische Stimulierung des hinteren Hypothalamus bedingten pressorischen Blutdruckeffekte, bei relativ niedrigen absoluten Ausgangswerten. 10

1.4 Wirkung von Nikotin auf die durch elektrische Stimulierung des hinteren Hypothalamus bedingten pressorischen Blutdruckeffekte, nach Präsuperfusion mit Tolazolin. 12

2. Vorderer Hypothalamus 12

2.1 Senkung des Blutdruckes durch elektrische Stimulierung des vorderen Hypothalamus, in Abhängigkeiten der Frequenz der zur Stimulierung verwendeten Rechteckreize. 12

2.2 Senkung des Blutdruckes durch elektrische Stimulierung des vorderen Hypothalamus in Abhängigkeit von der zur Stimulierung verwendeten Reizspannung. 17

2.3 Die Wirkung von alpha-Adrenorezeptorenblokkern auf die durch elektrische Stimulierung des vorderen Hypothalamus bedingten depressorischen Blutdruckeffekte. 17

2.3.1 Wirkung von Tolazolin auf die durch elektrische Stimulierung des vorderen Hypothalamus bedingten depressorischen Blutdruckeffekte. 19

2.3.2 Wirkung von Piperoxan auf die durch elektrische Stimulierung des vorderen Hypothalamus bedingten depressorischen Blutdruckeffekte. 21

2.3.3 Wirkung von Yohimbin auf die durch elektrische Stimulierung des vorderen Hypothalamus bedingten depressorischen Blutdruckeffekte. 21

2.3.4 Wirkung von Phentolamin auf die durch elektrische Stimulierung des vorderen Hypothalamus bedingten depressorischen Blutdruckeffekte. 24

2.3.5 Vergleich der zur Superfusion des vorderen Hypothalamus verwendeten alpha-Adrenorezeptorenblocker. 24

2.3.6 Aufhebung des Hemmeffektes von Phentolamin durch Phenylephrin. 27

DISKUSSION 29

HINTERER HYPOTHALAMUS 29

VORDERER HYPOTHALAMUS 30

ZUSAMMENFASSUNG 34

LITERATUR 36

EINLEITUNG

Der Hypothalamus ist als vegetatives Zentrum der Kreislaufregulation in zwei funktionell unterschiedliche Regionen aufteilbar, den hinteren und den vorderen Hypothalamus. Schon Karplus und Kreidl beschrieben Versuche, in denen es bei Stimulierung des Katzenhypothalamus zu einer Steigerung des Blutdruckes des Versuchstieres kam (Karplus und Kreidl, 1927). Jahre später erst wurde dann auch eine gegensätzliche Reaktion, nämlich eine Senkung des Blutdruckes bei elektrischer Stimulierung des Hypothalamus nachgewiesen (Pitts et al., 1941). Allerdings konnten die Verfasser keine genauen Angaben über die Lokalisation der stimulierten Regionen innerhalb des Hypothalamus machen. In neuerer Zeit wurde dann über Untersuchungen berichtet, in denen es während elektrischer Stimulierung im Bereich des vorderen Hypothalamus mit unipolaren Elektroden zu teilweise drastischem Absinken des Blutdruckes der Versuchstiere (Katzen) kam (Folkow et al., 1959).

Eine eingehendere Untersuchung des Hypothalamus während der elektrischen Stimulierung, wie die Beobachtung der Wirkung von direkt an den Ort der Stimulierung gebrachten Pharmaka auf die Stimulierungseffekte, wurde erst durch eine doppelwandige Superfusionskanüle ermöglicht, mit der man kleine begrenzte Gehirnregionen gezielt superfundieren und gleichzeitig elektrisch stimulieren kann (Philippu et al., 1973a).

Unter Verwendung dieser Superfusionskanüle konnte nachgewiesen werden, daß die pressorischen Blutdruckeffekte während der Stimulierung des hinteren Hypothalamus bei Superfusion dieser Region mit alpha-Rezeptorenblockern erheblich abgeschwächt werden (Philippu et al., 1973b), daß aber andererseits die Superfusion des hinteren Hypothalamus mit alpha-Rezeptoren stimulierenden Pharmaka wie Clonidin, die pressorischen Effekte noch verstärkt (Philippu et al., 1974). Eine Superfusion des hinteren Hypothalamus mit dem nikotinisch wirkenden Dimethylphenylpiperazinium (DMPP) verursachte ebenfalls eine deutliche Steigerung der pressorischen Stimulie-

rungseffekte. Diese Wirkung konnte durch gleichzeitige Superfusion mit dem Ganglienblocker Hexamethonium aufgehoben werden (Philippu et al., 1974, 1976).

Wir untersuchten im ersten Teil der vorliegenden Arbeit, ob alpha-Rezeptorenblocker, die im Bereich des hinteren Hypothalamus eine hemmende Wirkung auf die pressorischen Stimulierungseffekte besitzen, auch die Wirkung von Pharmaka beeinflussen, die eine steigernde Wirkung auf die pressorischen Effekte ausüben.

Im zweiten Teil der Arbeit untersuchten wir den vorderen Hypothalamus, wobei wir erstmals diesen Anteil des Hypothalamus durch die doppelwandige Kanüle superfundierten. Unser Interesse galt hierbei der Charakterisierung der Mechanismen, die für die Entstehung der Blutdrucksenkung während elektrischer Stimulierung des vorderen Hypothalamus verantwortlich sind. Zu diesem Zweck haben wir den vorderen Hypothalamus mit Pharmaka superfundiert, die alpha-Adrenorezeptoren hemmen oder stimulieren, und ihre Wirkung auf die depressorischen Effekte untersucht.

METHODEN

Wir verwendeten Katzen beiderlei Geschlechts, mit einem Gewicht zwischen 1.6 Kg und 2.2 Kg. Die Katzen wurden für die Versuche am hinteren Hypothalamus mit Natrium-Pentobarbital (36 mg/Kg Körpergewicht) narkotisiert. Für die Versuche am vorderen Hypothalamus verwendeten wir zur Narkose eine Mischung von Chloralose und Urethan (55 mg und 158 mg pro Kg Körpergewicht). Die Narkotika wurden intraperitoneal appliziert. Die narkotisierte Katze wurde tracheotomiert und der Kopf in einem stereotaktischen Gerät (La Précision Cinématographique) fixiert. Mit Ohrstäben, die in die Gehörgänge der Katze eingeführt wurden, konnte der Kopf in eine frontale und eine vertikale Nullebene eingestellt werden. Die Horizontalebene wurde durch zusätzliche Fixierung des Oberkiefers mit entsprechenden Maulhalterungen eingestellt. Der Blutdruck des Versuchstieres wurde nach Punktion der freipräparierten A. femoralis mit einer Kanüle (Braunüle, Braun) über einen Statham-Transducer auf einem Physiopolygraphen (Schwarzer) aufgezeichnet. Braunüle, Stathamelement sowie ihre Kunststoffverbindungsschläuche waren mit gerinnungshemmendem Polyäthylensaurem Natrium gefüllt (1 g/100 ml 0,9 % NaCl). Die Schädelkalotte wurde eröffnet, die Dura durchtrennt und die Superfusionskanüle entsprechend den stereotaktischen Koordinaten eingeführt.

Wir verwendeten die doppelwandige Superfusionskanüle (Philippu et al., 1973a) (Abb. 1). Sie besteht aus einer Mantelkanüle aus V2 A-Stahl, mit einem Durchmesser von 2 mm, in die eine innere Kanüle mit einem Durchmesser von nur 0,5 mm eingelegt und exzentrisch befestigt ist. Das untere Ende der inneren Kanüle ist 0,5 mm kürzer eingestellt als der Unterrand der Mantelkanüle, das obere Ende überragt die Mantelkanüle. Durch diese innere Kanüle kann Flüssigkeit perfundiert werden. Die Perfusionsflüssigkeit steigt dann im verbliebenen Hohlraum der Mantelkanüle wieder auf und fließt durch den Seitenarm der Mantelkanüle nach außen ab. In unseren Versuchen am hinteren Hypothalamus diente die äußere

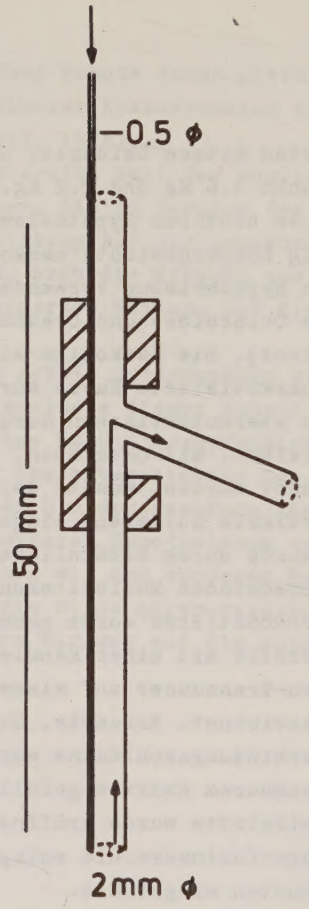

Abb. 1: Doppelwandige Superfusionskanüle nach Philippu et al., (1973a), die zur Superfusion des hinteren und des vorderen Hypothalamus verwendet wurde. Die eingezeichneten Pfeile geben die Richtung der Superfusionsflüssigkeit an.

Mantelkanüle gleichzeitig als positiver Pol, bei den Versuchen am vorderen Hypothalamus als negative Elektrode. Zu diesem Zweck wurde die Außenfläche der Kanüle bei Freilassung des Unterrandes elektrisch isoliert. Der Seitenarm war mit einem Klemmenanschluß versorgt und wurde ebenfalls nicht isoliert. Der Gegenpol wurde am ipsilateralen Ohr der Katze befestigt.

Damit die beiden Kanülen beim Eindringen in das Gehirn nicht durch Gewebeteile verlegt werden konnten, verschlossen wir sie mit 2 Mandrins, die nach endgültiger Lokalisierung der Kanüle im Zielgebiet wieder entfernt wurden. Zur exakten Lokalisierung der Kanülenspitze benutzten wir die Daten aus dem Stereotaktischen Atlas von Reinoso-Suarez (1961).

Folgende Koordinaten verwendeten wir (mm); hinterer Hypothalamus (Area Hypothalami posterior, AHP): lateral 2, vertikal 7, rostral 10. Vorderer Hypothalamus (Area Hypothalami anterior, AHA): lateral 2, vertikal 7, rostral 13 (Abb. 2).

In allen Versuchen mit der doppelwandigen Superfusionskanüle wurde der entsprechende Anteil des Hypothalamus mit artifizieller Zerebrospinalflüssigkeit (ZSF) folgender Zusammensetzung superfundiert, (g/1000 ml) NaCl 8.1, KCl 0.25, $MgCl \cdot 6\ H_2O$ 0.265, Glukose 0.61, Na_2HPO_4 0.07, $NaHCO_3$ 1.76, $CaCl_2 \cdot 2\ H_2O$ 0.15. (Merlis S.R., 1940) Die Fließgeschwindigkeit von 0.075 ml/min wurde durch eine Perfusionspumpe konstant gehalten (Perfusionspumpe Braun, Melsungen). Zur Stimulierung verwendeten wir einen Stimulator, der uns Stimulierung mit variabler Frequenz, Stromspannung und Stimulierungsdauer ermöglichte (Stimulator I, Sachs, Marech/Freiburg). Bei allen Versuchen am hinteren Hypothalamus verwendeten wir 40 Hz, 10 V, bei einer Reizdauer von 10-30 s. Die Abstände zwischen den einzelnen Stimulierungen betrugen 10 min (Stimulierung des hinteren Hypothalamus) bzw. 20 min (Stimulierung des vorderen Hypothalamus). Für den vorderen Hypothalamus sind die weiteren Stimulierungsdaten in Abschnitt 2.1 angegeben. Die Versuchsdauer betrug in allen Fällen, wenn nicht anders angegeben, 120 min. Wir superfundierten zunächst immer

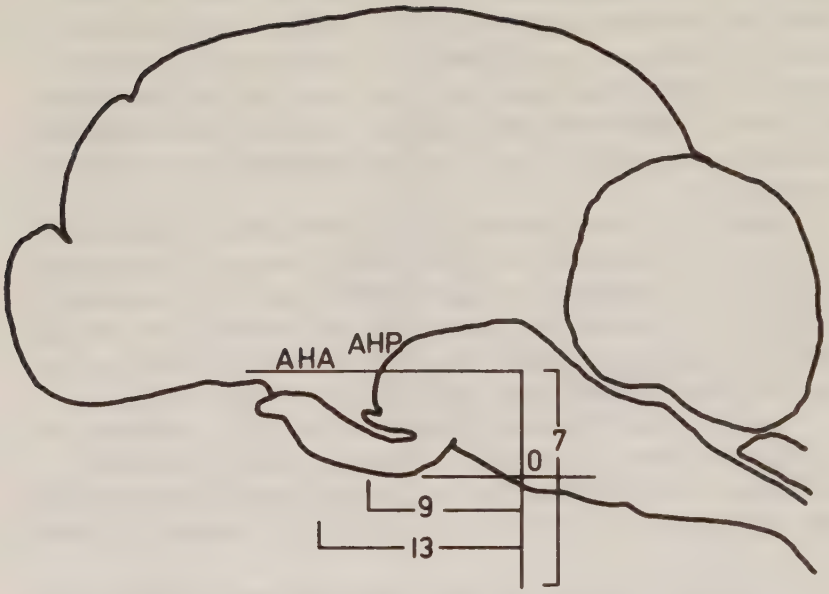

Abb. 2: Sagittalschnitt durch das Katzengehirn in 2 mm seitl. Abstand von der Medianebene. Der O-Punkt ist durch die Art der in den Methoden angegebenen Fixierung des Kopfes bestimmt. Aufgetragen sind die Area hypothalami posterior (AHP) und die Area hypothalami anterior (AHA). Die Zahlen geben Abstände vom O-Punkt in mm wieder.

mit pharmakonfreier ZSF, bis die Stimulierungseffekte bei genau gleichen Versuchsbedingungen hintereinander drei exakt gleiche Werte erreichten. Die Größe der Effekte steuerten wir im Wesentlichen durch Variieren der Reizdauer; die pressorischen Effekte lagen dabei zwischen 40 und 50 mm Hg, die depressorischen Effekte sind in Abschnitt 2.1 noch gesondert beschrieben. Nach Erreichen von 3 exakt gleichen pressorischen bzw. depressorischen Effekten folgte die Superfusion mit pharmakonhaltiger ZSF für 60 min, anschließend wurde für weitere 60 min wieder mit pharmakonfreier ZSF superfundiert. Während der gesamten Versuchsdauer wurden die Stimulierungsdaten nicht geändert. Die Werte der 3 gleichen Effekte vor Superfusion mit Pharmaka wurden als 100% genommen. Die Kontrollversuche wurden unter denselben Bedingungen durchgeführt, jedoch wurde während der gesamten Versuchsdauer nur mit pharmakonfreier ZSF superfundiert. Nach Beendigung des Versuches wurden die Tiere getötet und die Gehirne in Formaldehyd (10%) 24 h fixiert, dann kontrollierten wir makroskopisch den Verlauf des Stichkanals und damit die Lokalisierung der Kanüle. Bei falscher Lage, oder bei größeren Blutungen in den Stichkanal, die durch das Einführen der Kanüle entstehen konnten, wurde der betroffene Versuch eliminiert.

Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte durch Varianzanalyse (Winne 1965), bei der untersucht wird, ob sich zwei Kurven in ihrem Verlauf unterscheiden.

Verwendete Substanzen

Tolazolinhydrochlorid (Ega Chemie, Steinheim), Piperoxanhydrochlorid (Prof. Schmitt, Paris), Yohimbinhydrochlorid, Nikotin (Roth, Karlsruhe), Phentolaminhydrochlorid (Ciba-Geigy, Wehr/Baden), Phenylephrinhydrochlorid (Boehringer, Ingelheim).

ERGEBNISSE

1. Hinterer Hypothalamus

1.1 Wirkung von Nikotin auf die durch elektrische Stimulierung des hinteren Hypothalamus hervorgerufenen Blutdruckanstiege.

Pharmaka mit nikotinischen Eigenschaften, wie etwa Dimethylphenylpiperazin (DMPP), verstärken bei Superfusion des hinteren Hypothalamus die durch elektrische Stimulierung bedingten pressorischen Blutdruckeffekte. (Philippu et al., 1974). Auch Arecolin, eine Substanz mit unter anderen ebenfalls nikotinischer Wirkungskomponente, bewirkte bei Superfusion des hinteren Hypothalamus eine Steigerung der pressorischen Stimulierungseffekte (Philippu et al., 1976). Da in beiden Fällen die steigernde Wirkung durch den Ganglienblocker Hexamethonium aufgehoben werden konnte, schien diese Eigenschaft auf der nikotinischen Wirkung beider Pharmaka zu beruhen.

Wir führten jetzt eine Versuchsreihe durch, bei der der hintere Hypothalamus mit nikotinhaltiger ZSF superfundiert wurde. $1x10^{-4}M$ Nikotin bewirkte eine Steigerung der pressorischen Stimulierungseffekte (Abb. 3). Die pressorischen Effekte erreichten maximale Werte nach 30 min Superfusion mit Nikotin und blieben danach bis 60 min weitgehend konstant. Nach 60 min superfundierten wir mit nikotinfreier ZSF für weitere 60 min weiter. Die pressorischen Stimulierungseffekte wurden wieder kleiner und hatten sich nach 110 min Versuchsdauer vollständig normalisiert. Bei Superfusion des hinteren Hypothalamus mit höheren Nikotinkonzentrationen ($1x10^{-3}M$, $5x10^{-3}M$) sahen wir in allen Fällen eine Hemmung der pressorischen Stimulierungseffekte. Diese Versuchsserien sind nicht abgebildet.

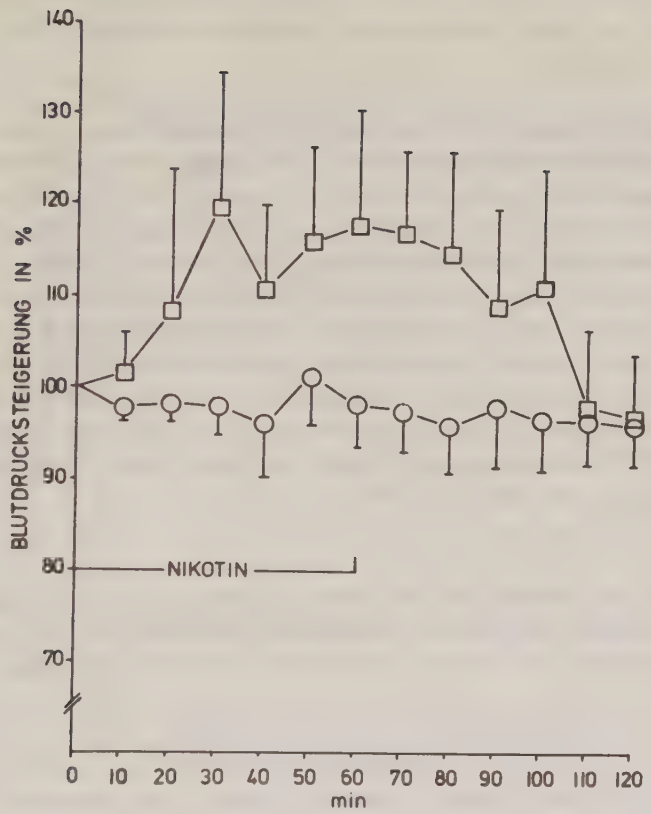

Abb. 3: Wirkung von Nikotin auf die durch elektrische Stimulierung des hinteren Hypothalamus bedingten pressorischen Blutdruckeffekte.
Ordinate: Blutdrucksteigerung in %; als 100% wird die stimulierungsbedingte Steigerung des arteriellen Blutdruckes vor Beginn der Superfusion mit Nikotin gesetzt. Abszisse: Zeit in min nach Superfusionsbeginn mit Nikotin. Kreise: Kontrollen; Quadrate: Superfusion $1x10^{-4}$M mit Nikotin; mit Nikotin wurde 60 min superfundiert, danach weitere 60 min mit nikotinfreier ZSF. Zwischen Kontrollen und Nikotin $p<0.01$; Mittelwerte und deren mittlere Fehler aus jeweils 6 Versuchen.

1.2 Wirkung von Tolazolin auf die durch elektrische Stimulierung des hinteren Hypothalamus bedingten pressorischen Blutdruckeffekte.

Durch Superfusion des hinteren Hypothalamus mit alpha-Adrenorezeptorenblockern werden die pressorischen Stimulierungseffekte gehemmt (Philippu et al., 1973b). Es schien daher wahrscheinlich, daß bei der Entstehung der Stimulierungseffekte alpha-Adrenorezeptoren beteiligt waren.

$5x10^{-2}$M Tolazolin bewirkte in unseren Versuchen eine starke Hemmung der pressorischen Stimulierungseffekte. Nach 60 min Superfusion mit Tolazolin, hatten die Blutdruckeffekte um 38% abgenommen. Danach kam es zu einer weiteren Abschwächung der Stimulierungseffekte, die nach 90 min bei etwa 50% der Ausgangswerte lagen und bei diesem Wert bis zum Ende des Versuches blieben (Abb. 4).

1.3 Wirkung von Nikotin auf die durch elektrische Stimulierung des hinteren Hypothalamus bedingten pressorischen Blutdruckeffekte, bei relativ niedrigen absoluten Ausgangswerten.

Da Nikotin eine steigernde Wirkung auf die pressorischen Blutdruckeffekte, Tolazolin jedoch eine hemmende Wirkung hat, wollten wir zur Charakterisierung des Wirkortes in einer Versuchsreihe den Hypothalamus mit Nikotin nach Präsuperfusion mit Tolazolin superfundieren. Da die pressorischen Effekte nach 60 min Tolazolinsuperfusion jedoch etwa 60% der Ausgangswerte betrugen, führten wir zunächst eine zweite Versuchsreihe mit $1x10^{-4}$M Nikotin durch, wobei wir die Ausgangswerte der pressorischen Effekte in dieser Größenordnung wählten.

$1x10^{-4}$M Nikotin führte auch unter den geänderten Ausgangsbedingungen nach 60 min Superfusion zu einer deutlichen Steigerung der pressorischen Blutdruckeffekte. Die Stimulierungseffekte erreichten über 135% der Ausgangs-

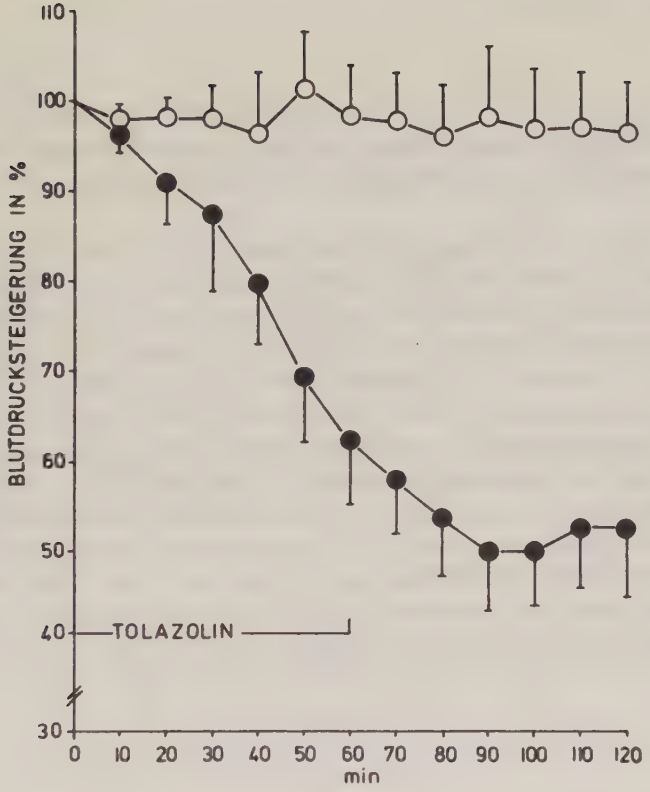

Abb. 4: Wirkung von Tolazolin auf die durch elektrische Stimulierung des hinteren Hypothalamus bedingten pressorischen Blutdruckeffekte.
Ordinate: Blutdrucksteigerung in %; als 100% wird die stimulierungsbedingte Steigerung des arteriellen Blutdruckes vor Superfusionsbeginn mit Tolazolin gesetzt. Abszisse: Zeit in min nach dem Superfusionsbeginn mit $5x10^{-2}$M Tolazolin; leere Kreise: Kontrollen; volle Kreise: Superfusion mit $5x10^{-2}$M Tolazolin. Mit Tolazolin wurde 60 min lang superfundiert, danach weitere 60 min mit tolazolinfreier ZSF. Zwischen Kontrollen und Tolazolin $p<0.001$; Mittelwerte und deren mittlere Fehler aus jeweils 6 Versuchen.

werte (Abb. 5).

1.4 Wirkung von Nikotin auf die durch elektrische Stimulierung des hinteren Hypothalamus bedingten pressorischen Blutdruckeffekte, nach Präsuperfusion mit Tolazolin.

Der hintere Hypothalamus wurde für 60 min mit $5x10^{-2}M$ Tolazolin superfundiert. Dabei kam es zu einer Hemmung der pressorischen Stimulierungseffekte auf ca. 47% der Ausgangswerte. Anschließend erfolgte die Superfusion mit $1x10^{-4}M$ Nikotin. Wir konnten zunächst eine geringe weitere Abnahme der Effekte beobachten, dann blieben die Stimulierungseffekte bis etwa 110 min konstant und zeigten nur eine geringgradige Zunahme auf wieder 45% der Ausgangswerte nach 120 min. Die im vorhergehenden Versuch nachgewiesene deutliche steigernde Wirkung von Nikotin auf die pressorischen Blutdruckeffekte, war also durch die Präsuperfusion des hinteren Hypothalamus mit Tolazolin vollständig aufgehoben worden (Abb. 6).

2. Vorderer Hypothalamus

2.1 Senkung des Blutdruckes durch elektrische Stimulierung des vorderen Hypothalamus, in Abhängigkeiten der Frequenz der zur Stimulierung verwendeten Rechteckreize.

Schon Pitts et al. (1941) berichteten von Blutdrucksenkungen während elektrischer Stimulierung des Hypothalamus von Katzen, allerdings ohne genaue, verwertbare Lokalisationsangaben. Folkow et al. (1959) beschrieben ebenfalls eine Senkung des arteriellen Blutdruckes durch elektrische Stimulierung im Bereich des vorderen Hypothalamus, mittels einer unipolaren Elektrode.

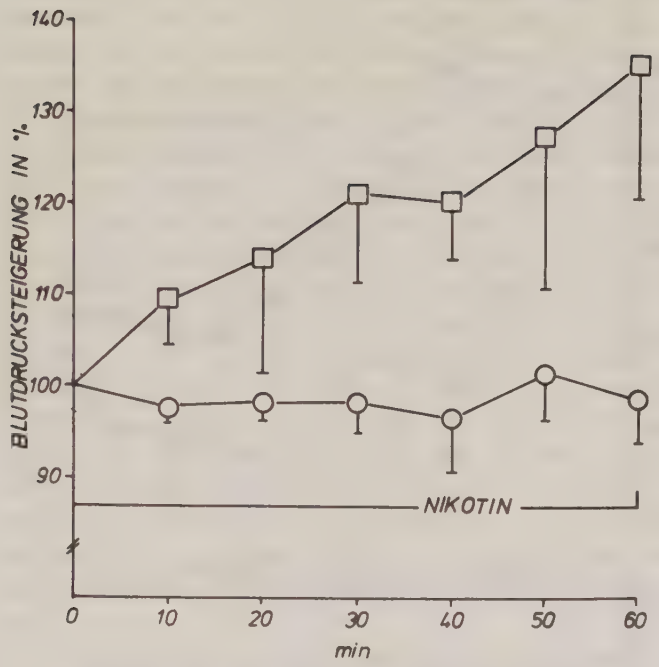

Abb. 5: Wirkung von Nikotin auf die durch elektrische Stimulierung des hinteren Hypothalamus bedingten pressorischen Effekte, bei relativ niedrigen Ausgangswerten.
Ordinate: Blutdrucksteigerung in %; als 100% wird die stimulierungsbedingte Steigerung des arteriellen Blutdruckes vor Superfusionsbeginn mit Nikotin gesetzt. Abszisse: Zeit in min nach Superfusionsbeginn mit $1x10^{-4}$M Nikotin. Kreise: Kontrollen; Quadrate: Superfusion mit $1x10^{-4}$M Nikotin. Mit Nikotin wurde 60 min lang superfundiert. Zwischen Kontrollen und Nikotin $p<0.05$; Mittelwerte und deren mittlere Fehler aus 9 Versuchen (Nikotin) bzw. 6 Versuchen (Kontrollen).

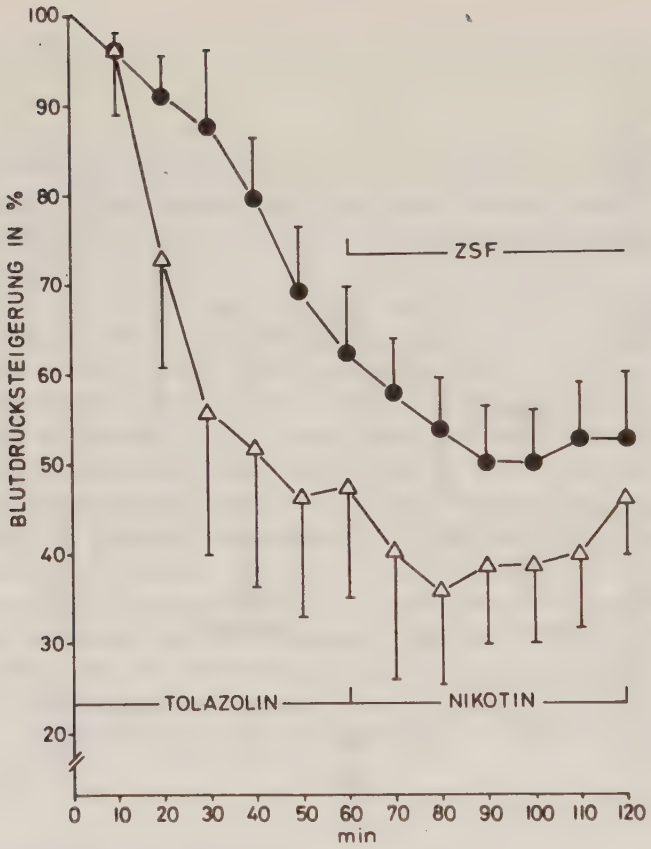

Abb. 6: Wirkung von Nikotin auf die durch elektrische Stimulierung des hinteren Hypothalamus bedingten pressorischen Effekte, nach Präsuperfusion des hinteren Hypothalamus mit Tolazolin. Ordinate: Blutdrucksteigerung in %; als 100% wird die durch Stimulierung bewirkte Steigerung des arteriellen Blutdruckes vor Superfusionsbeginn mit Tolazolin gesetzt. Abszisse: Zeit in min nach Superfusionsbeginn mit Tolazolin. Kreise: Superfusion mit $5x10^{-2}$M Tolazolin. Mit Tolazolin wurde 60 min lang superfundiert, danach 60 min mit tolazolinfreier ZSF; Dreiecke: Superfusion mit $5x10^{-2}$M Tolazolin für 60 min, anschließend Superfusion mit $1x10^{-4}$M Nikotin für weitere 60 min. Zwischen Nikotin (60-120 min) und Nikotin (0-60 min, s. Abb. 5) $p<0.05$, Mittelwerte und deren mittlere Fehler aus jeweils 6 Versuchen.

Wir führten eine Serie von Versuchen durch, wobei wir einen Bereich des Hypothalamus zwischen den Koordinaten rostral 11 mm bis 15 mm mit einer bipolaren Elektrode stimulierten. Die stärksten depressorischen Blutdruckeffekte fanden wir bei elektrischer Stimulierung zwischen den Koordinaten rostral 13 mm (lateral 2 mm, vertikal 7 mm). Weiterhin untersuchten wir, unter welchen Grundbedingungen diese Region mit der Superfusionskanüle so stimuliert und superfundiert werden konnte, daß wir die Möglichkeit hatten, die depressorischen Stimulierungseffekte durch Pharmaka zu beeinflussen. Der arterielle Mitteldruck der narkotisierten Katzen war 115 mm Hg ± 3 (Mittelwert von 60 Versuchen und mittlerer Fehler des Mittelwertes).

Wir führten zunächst die Kanüle stereotaktisch (Abb. 2) ein und superfundierten den vorderen Hypothalamus mit ZSF. Um die für die Entstehung von depressorischen Effekten optimalen Stimulierungsparameter zu finden, untersuchten wir zunächst die Abhängigkeit der depressorischen Effekte von der Frequenz der zur Stimulierung verwendeten Rechteckreize, bei verschiedenen angelegten Stromspannungen.

Wir stimulierten mit ansteigender Frequenz, wobei die nächste Stimulierung jeweils nach Wiedererreichen des Basisblutdruckes erfolgte, frühestens jedoch nach 10 min. Die Stimulierungsdauer betrug 10 - 60 s, meist jedoch 10 - 30 s. Die Abb. 7 zeigt die depressorischen Stimulierungseffekte bei Verwendung einer ansteigenden Reihe von Stimulierungsfrequenzen. Die Spannung war 3V, da hierbei auch in breiteren Frequenzbereichen die Blutdrucksenkungen jeweils die höchsten Werte erreichten. Bei Stimulierungsfrequenzen bis 20 Hz zeigte sich nur eine geringfügige Beeinflussung des arteriellen Blutdruckes. Im Frequenzbereich 20 - 60 Hz zeigte sich eine frequenzabhängige Zunahme der depressorischen Effekte; bei Stimulierung des vorderen Hypothalamus mit 60 Hz und 3V betrug die Senkung des Basisblutdruckes 26 ± 4 mm Hg. Bei Stimulierung mit den darunter und darüberliegenden Frequenzen von 40 bzw.

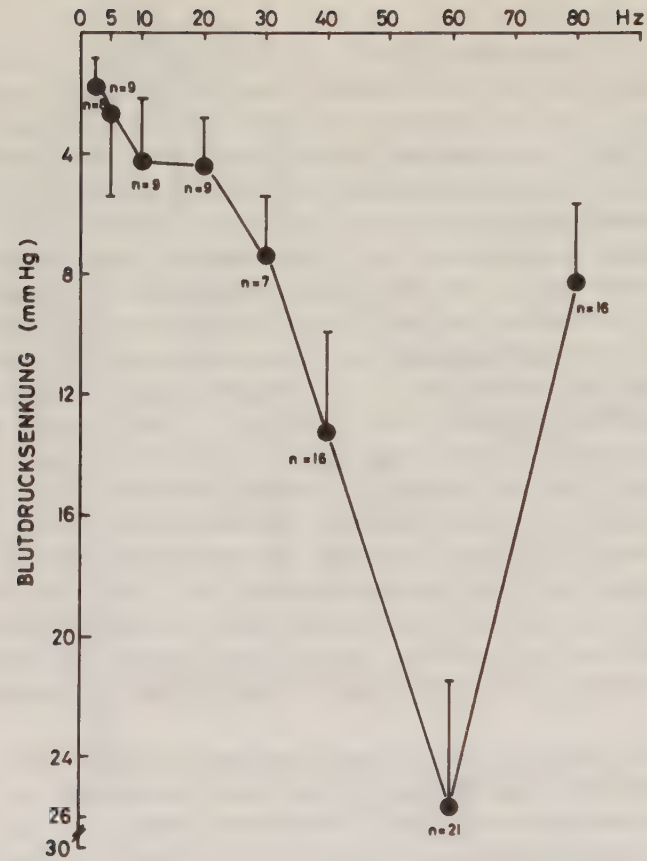

Abb. 7: Abhängigkeit der durch elektrische Stimulierung des vorderen Hypothalamus bedingten depressorischen Effekte von der Reizfrequenz.
Stimuliert wurde mit der doppelwandigen Superfusionskanüle, gleichzeitig wurde mit ZSF superfundiert. Ordinate: Senkung des arteriellen Blutdruckes in mm Hg. Abszisse: Frequenz der Rechteckreize in Hz. Die eingetragenen Zahlen geben die Anzahl der jeweiligen Versuche an. Mittelwerte und deren mittlere Fehler aus " n " Versuchen. Die Spannung betrug 3V.

80 Hz, erreichten die depressorischen Blutdruckeffekte 12 ± 4 mm Hg bzw. 8 ± 3 mm Hg.

2.2 Senkung des Blutdruckes durch elektrische Stimulierung des vorderen Hypothalamus in Abhängigkeit von der zur Stimulierung verwendeten Reizspannung.

Bei der Untersuchung des vorderen Hypothalamus hinsichtlich der Wirkung von elektrischer Stimulierung auf den Blutdruck, war neben der Frequenzabhängigkeit die Bedeutung der verwendeten Reizspannung wichtig. Wir führten deshalb Versuchsserien durch, in denen wir bei bestimmten Frequenzen einen breiten Spannungsbereich untersuchten. Dabei fanden wir bei verschiedenen Frequenzen (40, 60, 80 Hz) eine spannungsabhängige Senkung des arteriellen Blutdruckes (Abb. 8). Die stärkste Blutdrucksenkung fanden wir bei 3V und 60 Hz. Stimulierungen mit Spannungen unter 2V bewirkten nur eine geringfügige, bzw. keine meßbare Senkung des Basisblutdruckes. Stimulierungen mit Spannungen, die größer als 4V waren, bewirkten in unseren Versuchen interessanterweise einen mehr oder weniger starken pressorischen Blutdruckeffekt anstelle der erwarteten Blutdrucksenkung.

2.3 Die Wirkung von alpha-Adrenorezeptorenblockern auf die durch elektrische Stimulierung des vorderen Hypothalamus bedingten depressorischen Blutdruckeffekte.

Pressorische Blutdruckeffekte während elektrischer Stimulierung des hinteren Hypothalamus werden durch Superfusion des hinteren Hypothalamus mit alpha-Adrenorezeptorenblockern gehemmt (Philippu et al., 1973). Die folgenden Versuche galten der Untersuchung der Abhängigkeit der depressorischen Effekte von Pharmaka, die auf alpha-Adrenorezeptoren blockierend wirken.

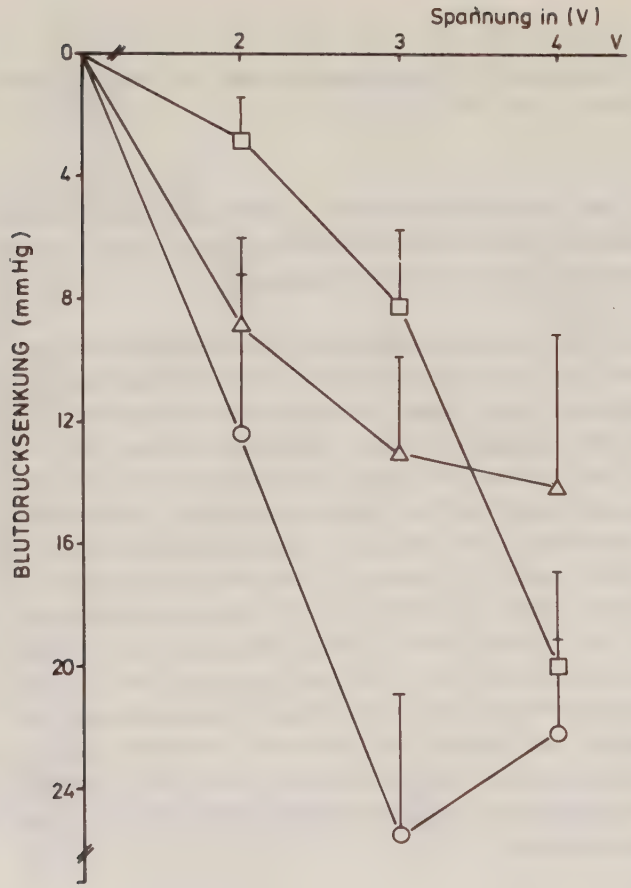

Abb. 8: Abhängigkeit der durch elektrische Stimulierung des vorderen Hypothalamus bedingten depressorischen Effekte von Stromspannung und Frequenz.
Stimuliert wurde mit der doppelwandigen Superfusionskanüle während Superfusion mit ZSF. Ordinate: Senkung des arteriellen Blutdruckes in mm Hg. Abszisse: Spannung der Stimulierungsimpulse in Volt. Stimulierung mit 40 Hz (Quadrate), 60 Hz (Kreise) oder 80 Hz (Dreiecke). Mittelwerte von 7-20 Versuchen und deren mittlere Fehler.

Konstante depressorische Effekte über 120 min zeigten sich auch nach einer Serie von Kontrollversuchen möglich, vorausgesetzt, daß die Stimulierungen in Abständen von jeweils 20 min erfolgten, da nur nach dieser Zeit eine vollständige Erholung des arteriellen Blutdruckes erreicht war. Im übrigen galten dieselben Versuchsbedingungen, wie bei den Versuchen am hinteren Hypothalamus. Der vordere Hypothalamus wurde zunächst mit ZSF superfundiert, und in Abständen von 20 min elektrisch stimuliert. Nach 3 gleichstarken depressorischen Effekten folgte die Superfusion mit pharmakonhaltiger ZSF für 60 min und anschließend Superfusion für weitere 60 min mit pharmakonfreier ZSF.

2.3.1 Wirkung von Tolazolin auf die durch elektrische Stimulierung des vorderen Hypothalamus bedingten depressorischen Blutdruckeffekte.

Die Superfusion mit $5x10^{-4}$M Tolazolin führte zu einer schwachen, jedoch statistisch signifikanten Hemmung der depressorischen Blutdruckeffekte. Während der nachfolgenden 60 min langen Superfusion mit pharmakonfreier ZSF kam es zu einer vollständigen Aufhebung dieser Hemmwirkung.

Bei Superfusion mit $1x10^{-3}$M Tolazolin zeigte sich eine starke Abschwächung der depressorischen Stimulierungseffekte (Abb. 9). Nach 60 min Versuchsdauer stellten wir eine Hemmung der depressorischen Blutdruckeffekte um 32% fest. Im Verlauf der weiteren Superfusion mit pharmakonfreier ZSF kam es zu einer allmählichen Abnahme der Tolazolin-bedingten Hemmung.

Zur weiteren Untersuchung der Wirkung von alpha-Adrenorezeptorenblockern auf die depressorischen Stimulierungseffekte führten wir Versuche mit verschiedenen Vertretern dieser Pharmakagruppe durch.

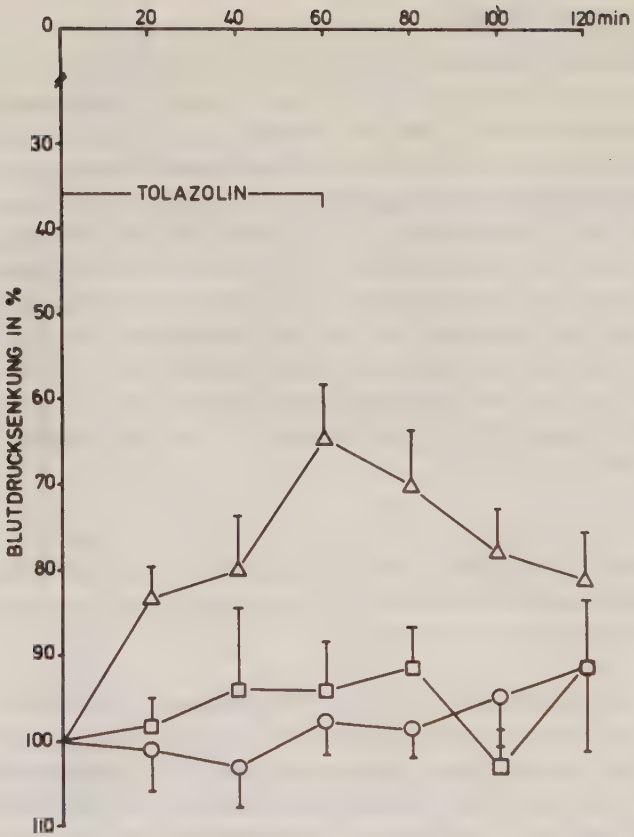

Abb. 9: Wirkung von Tolazolin auf die durch elektrische Stimulierung des vorderen Hypothalamus bedingten depressorischen Blutdruckeffekte.
Ordinate: Blutdrucksenkung in %; als 100% wird die Senkung des arteriellen Blutdruckes vor Superfusionsbeginn mit Tolazolin gesetzt. Abszisse: Zeit in min nach Superfusionsbeginn mit Tolazolin. Kreise: Kontrollen; Quadrate: Superfusion mit $5x10^{-4}$M Tolazolin; Dreiecke: Superfusion mit $1x10^{-3}$M Tolazolin. Mit Tolazolin wurde 60 min superfundiert, danach 60 min mit tolazolinfreier ZSF. Zwischen Kontrollen und Tolazolin $5x10^{-4}$M keine Signifikanz, zwischen Kontrollen und Tolazolin $1x10^{-3}$M $p<0,001$. Mittelwerte und deren mittlere Fehler aus jeweils 6 Versuchen.

2.3.2 Wirkung von Piperoxan auf die durch elektrische Stimulierung des vorderen Hypothalamus bedingten depressorischen Blutdruckeffekte.

Der alpha-Adrenorezeptorenblocker Piperoxan wirkt hemmend auf die pressorischen Blutdruckeffekte bei elektrischer Stimulierung des hinteren Hypothalamus (Philippu et al., 1973b).

Wir superfundierten den vorderen Hypothalamus mit verschiedenen Piperoxankonzentrationen. Superfusion mit $5x10^{-4}$M Piperoxan war unwirksam, während die Superfusion mit $1x10^{-4}$M Piperoxan nach 60 min Versuchsdauer zu einer Hemmung der Stimulierungseffekte um ca. 30% führte. Während der weiteren Superfusion mit pharmakonfreier ZSF sahen wir keine Tendenz zur Normalisierung der depressorischen Effekte; es zeigte sich im Gegenteil noch eine geringfügige Abnahme der Stimulierungseffekte (Abb. 10).

2.3.3 Wirkung von Yohimbin auf die durch elektrische Stimulierung des vorderen Hypothalamus bedingten depressorischen Blutdruckeffekte.

Die Superfusion des vorderen Hypothalamus mit Yohimbin ($1x10^{-4}$M) bewirkte eine Hemmung der depressorischen Effekte um ungefähr 40% (Abb. 11).

Die depressorischen Effekte tendierten zu einer Normalisierung während der nachfolgenden Superfusion mit Yohimbin-freier ZSF. $1x10^{-3}$M Yohimbin führte zu einer etwas stärkeren Hemmung der depressorischen Stimulierungseffekte; eine Tendenz zur Normalisierung zeigte sich während der Superfusion mit pharmakonfreier ZSF nicht.

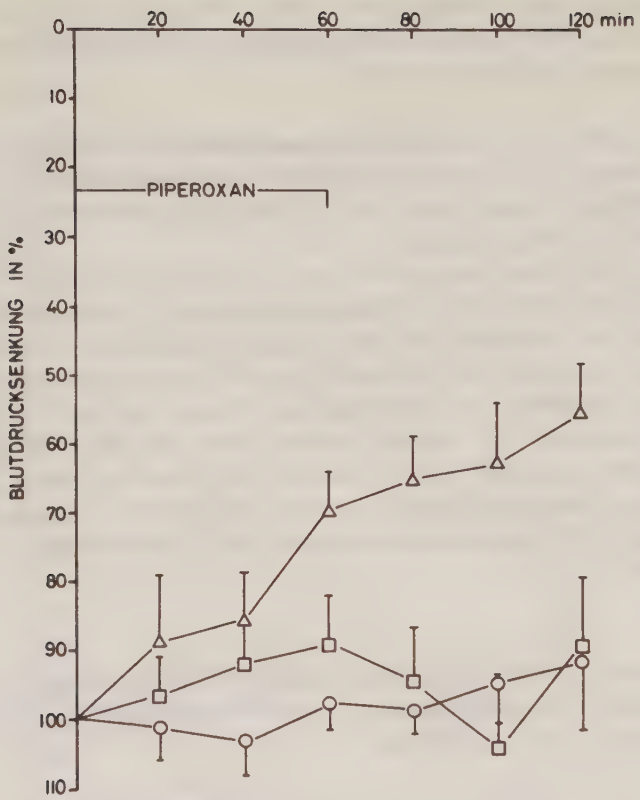

Abb. 10: Wirkung von Piperoxan auf die durch elektrische Stimulierung des vorderen Hypothalamus bedingten depressorischen Blutdruckeffekte.
Ordinate: Blutdrucksenkung in %; als 100% wird die Senkung des arteriellen Blutdruckes vor Superfusionsbeginn mit Piperoxan gesetzt. Abszisse: Zeit in min nach Superfusionsbeginn mit Piperoxan. Kreise: Kontrollen; Quadrate: Superfusion mit $5x10^{-5}$M Piperoxan; Dreiecke: Superfusion mit $1x10^{-4}$M Piperoxan. Mit Piperoxan wurde 60 min lang superfundiert, danach weitere 60 min mit piperoxanfreier ZSF. Zwischen Kontrollen und $5x10^{-5}$M Piperoxan keine Signifikanz, zwischen Kontrollen und $1x10^{-4}$M Piperoxan $p<0.001$. Mittelwerte und deren mittlere Fehler aus jeweils 6 Versuchen.

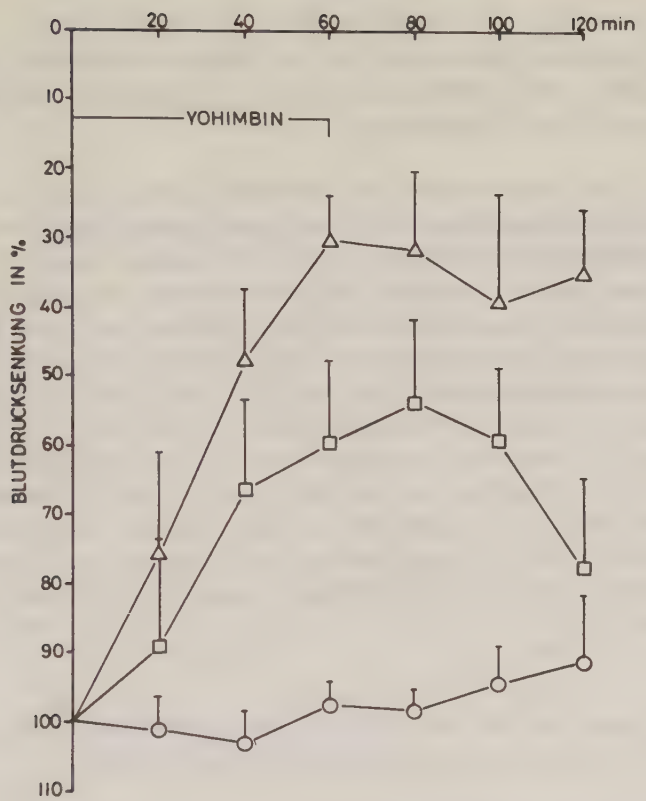

Abb. 11: Wirkung von Yohimbin auf die durch elektrische Stimulierung des hinteren Hypothalamus bedingten depressorischen Effekte.
Ordinate: Blutdrucksenkung in %; als 100% wurde die durch Stimulierung bewirkte Senkung des arteriellen Blutdruckes vor Superfusionsbeginn mit Yohimbin gesetzt. Abszisse: Zeit in min nach Superfusionsbeginn mit Yohimbin. Kreise: Kontrollen; Quadrate: Superfusion mit $1x10^{-4}$M Yohimbin; Dreiecke: Superfusion mit $1x10^{-3}$M Yohimbin. Mit Yohimbin wurde 60 min lang superfundiert, danach weitere 60 min mit yohimbinfreier ZSF. Zwischen Kontrollen und $1x10^{-4}$M Yohimbin oder $1x10^{-3}$M Yohimbin $p<0.001$. Mittelwerte und deren mittlere Fehler aus jeweils 6 Versuchen.

2.3.4 Wirkung von Phentolamin auf die durch elektrische Stimulierung des vorderen Hypothalamus bedingten depressorischen Blutdruckeffekte.

Auch Superfusion des vorderen Hypothalamus mit $5x10^{-5}$M Phentolamin rief eine signifikante Abnahme der depressorischen Effekte um ca. 15% hervor (Abb. 12). Während der folgenden 60 min Superfusion mit pharmakonfreier ZSF zeigte sich keinerlei Tendenz zu einer Normalisierung der depressorischen Effekte. Eine höhere Phentolaminkonzentration ($1x10^{-4}$M) führte zu einer Hemmung der depressorischen Effekte um 26%. Bei Superfusion mit pharmakonfreier ZSF zeigte sich ebenfalls keine sichere Tendenz zur Normalisierung. $1x10^{-3}$M Phentolamin führte zu einer stärkeren Abnahme der depressorischen Stimulierungseffekte. Eine Tendenz zur Normalisierung der Blutdruckeffekte zeigte sich hierbei auch nicht.

2.3.5 Vergleich der zur Superfusion des vorderen Hypothalamus verwendeten alpha-Adrenorezeptorenblocker.

Um eine Vorstellung von den relativen Wirksamkeiten der einzelnen alpha-Adrenorezeptorenblocker zu bekommen, verglichen wir die durch die verschiedenen Konzentrationen der Pharmaka hervorgerufene Hemmung der depressorischen Effekte zum Zeitpunkt der Beendigung der Superfusion mit pharmakonhaltiger ZSF. In Abb. 13 sind zu diesem Zweck die Werte der entsprechenden prozentualen Hemmung gegen die Pharmakakonzentrationen aufgetragen.

Es zeigte sich eine annähernd gleiche Wirksamkeit von Yohimbin, Phentolamin und Piperoxan. Tolazolin bewirkte eine entsprechende Hemmung der depressorischen Effekte erst bei erheblich höherer Dosierung. Die erstgenannten alpha-Adrenorezeptorenblocker Yohimbin, Phen-

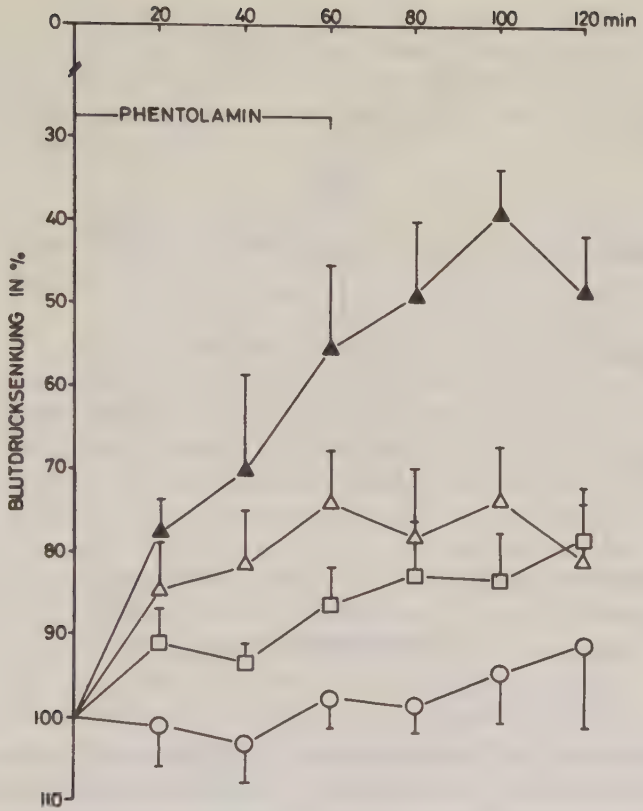

Abb. 12: Wirkung von Phentolamin auf die durch elektrische Stimulierung des vorderen Hypothalamus bedingten depressorischen Blutdruckeffekte.
Ordinate: Blutdrucksenkung in %; als 100% wird die Senkung des arteriellen Blutdruckes vor Superfusionsbeginn mit Phentolamin gesetzt. Abszisse: Zeit in min nach Superfusionsbeginn mit Phentolamin. Kreise: Kontrollen; Quadrate: Superfusion mit $5x10^{-5}$M Phentolamin; leere Dreiecke: Superfusion mit $1x10^{-4}$M Phentolamin; volle Dreiecke: Superfusion mit $1x10^{-3}$M Phentolamin. Mit Phentolamin wurde 60 min lang superfundiert, danach weitere 60 min mit phentolaminfreier ZSF. Zwischen Kontrollen und $5x10^{-5}$M Phentolamin $p<0.01$, zwischen Kontrollen und $1x10^{-4}$M bzw. $1x10^{-3}$M Phentolamin $p<0.001$. Mittelwerte und deren mittlere Fehler aus jeweils 6 Versuchen.

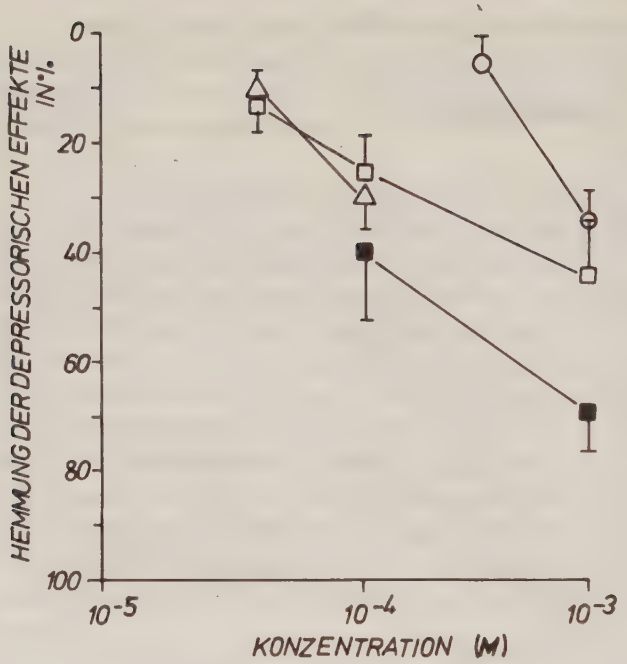

Abb. 13: Vergleich der Hemmwirkung der verschiedenen alpha-Adrenorezeptorenblocker auf die durch elektrische Stimulierung des vorderen Hypothalamus bedingten depressorischen Effekte. Ordinate: Hemmung der stimulierungsbedingten depressorischen Blutdruckeffekte in %, zum Zeitpunkt 60 min nach Superfusionsbeginn mit pharmakonhaltiger ZSF; Abszisse: Molekulare Konzentration der verwendeten alpha-Adrenorezeptorenblocker; Kreise: Tolazolin; Dreiecke: Piperoxan; leere Quadrate: Phentolamin; volle Quadrate: Yohimbin. Mittelwerte und deren mittlere Fehler: für Phentolamin 1×10^{-3}M n=5, für alle anderen Konzentrationen und alle anderen Pharmaka n=6.

tolamin und Piperoxan besitzen demnach eine annähernd gleiche Affinität zu den alpha-Adrenorezeptoren des vorderen Hypothalamus, die deutlich größer ist als die des Tolazolin.

2.3.6 Aufhebung des Hemmeffektes von Phentolamin durch Phenylephrin.

Zur Prüfung der Spezifität des Hemmeffektes der alpha-Rezeptorenblocker untersuchten wir die Wirksamkeit eines dieser Pharmaka in Anwesenheit eines Agonisten der alpha-Adrenorezeptoren. Wir superfundierten den vorderen Hypothalamus zunächst mit dem Agonisten Phenylephrin und fügten dann während der zweiten 60 min Versuchsdauer noch Phentolamin in die Superfusionsflüssigkeit hinzu. Phenylephrin war unwirksam. Es bewirkte jedoch eine vollständige Aufhebung der hemmenden Wirkung von Phentolamin auf die depressorischen Effekte (Abb. 14). Die Unwirksamkeit des Phenylephrin selbst auf die depressorischen Effekte liegt sehr wahrscheinlich darin, daß in unseren Versuchen die Effekte maximale Grösse schon auf Grund der elektrischen Stimulierung hatten, so daß eine weitere Steigerung durch pharmakologische Substanzen unmöglich war.

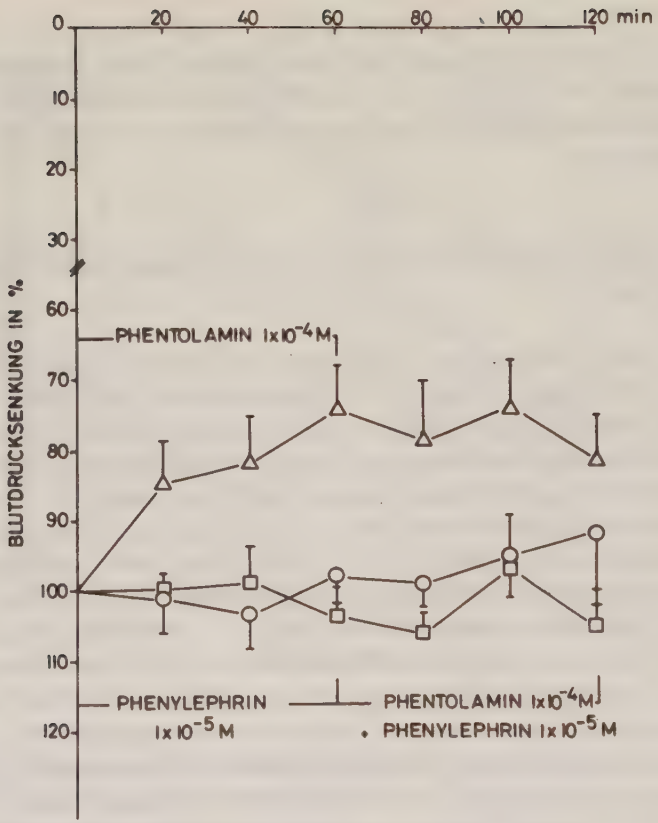

Abb. 14: Wirkung von Phentolamin auf die durch elektrische Stimulierung des vorderen Hypothalamus bedingten depressorischen Blutdruckeffekte, nach vorheriger und gleichzeitiger Superfusion mit Phenylephrin.
Ordinate: Blutdrucksenkung in %; als 100% wird die stimulierungsbedingte Blutdrucksenkung vor Superfusionsbeginn mit Phenylephrin gesetzt. Abszisse: Zeit in min nach Superfusionsbeginn mit Phenylephrin. Kreise: Kontrollen; Quadrate: Superfusion mit $1x10^{-5}$M Phenylephrin; von der 60. bis zur 120. min zusätzlich Superfusion mit $1x10^{-4}$M Phentolamin. Dreiecke: Superfusion mit $1x10^{-4}$M Phentolamin (die Werte wurden aus der Abb. 13 entnommen). Mittelwerte und deren mittlere Fehler aus jeweils 6 Versuchen. Zwischen Kontrollen und Superfusion mit Phenylephrin + Phentolamin $p<0.05$, zwischen Phentolamin und Phenylephrin + Phentolamin $p<0.001$.

DISKUSSION

Durch die elektrische Stimulierung verschiedener Regionen des Hypothalamus versuchten viele Autoren die Bedeutung des Hypothalamus für die Steuerung vegetativer Mechanismen zu klären. Durch die Verwendung der doppelwandigen Superfusionskanüle (Philippu et al., 1973a), anstelle einer uni- oder bipolaren Elektrode, konnten bei gleichzeitiger elektrischer Stimulierung mit dem Metallmantel der äußeren Kanüle, Pharmaka an den Ort der Stimulierung appliziert werden. Unter standartisierten Versuchsbedingungen konnte also während elektrischer Stimulierung des Hypothalamus die Wirkung eines direkt an den Stimulationsortes gebrachten Pharmakons untersucht werden.

HINTERER HYPOTHALAMUS

Die Superfusion des hinteren Hypothalamus mit Carbachol oder DMPP durch die doppelwandige Superfusionskanüle, bewirkt eine Verstärkung der pressorischen Stimulierungseffekte (Philippu und Demmeler, 1974). Da diese Wirkung durch die gleichzeitige Superfusion mit Hexamethonium aufgehoben werden konnte, mußte man die Verstärkung der Blutdruckeffekte auf die nikotinische Eigenschaft der obengenannten Pharmaka zurückführen. Nikotin bewirkt an den Synapsen des vegetativen Nervensystems eine Noradrenalinfreisetzung durch Depolarisierung der postsynaptischen Membran und führt dadurch zu einer Erregung im postsynaptischen Nervenabschnitt. Bei höherer Dosierung und längerer Wirkungsdauer bewirkt es eine Blockierung der ganglionären Erregungsübertragung. Bei Superfusion des hinteren Hypothalamus mit nikotinhaltiger ZSF konnten wir eine entsprechende "dualistische" Wirkung beobachten. $1x10^{-4}$M Nikotin bewirkte bei Superfusion des hinteren Hypothalamus eine deutliche Verstärkung der pressorischen Stimulierungseffekte. Bei Superfusion mit höheren Konzentrationen, z.B. $1x10^{-3}$M, fanden wir eine starke Hemmung der pressorischen Effekte.

Die Präsuperfusion des hinteren Hypothalamus mit Tolazolin führte dabei zu einer vollständigen Aufhebung der verstärkenden Wirkung von Nikotin auf die pressorischen Effekte. Es lag also die Vermutung nahe, daß die excitatorische Wirkung von Nikotin auf der Anwesenheit von alpha-Rezeptoren im Superfusions- bzw. Stimulationsbereich beruht. Nach Blockierung der alpha-Adrenorezeptoren durch Tolazolin, kam es dann folgerichtig zu einem Ausbleiben der steigernden Wirkung des Nikotin. Wir müssen darin eine Bestätigung unserer Annahme sehen, daß Nikotin Noradrenalin freisetzte und dadurch die pressorischen Effekte steigerte.

VORDERER HYPOTHALAMUS

Während wir für unsere Untersuchungen am hinteren Hypothalamus auf Stimulierungsdaten und Lokalisationsangaben früherer Untersuchungen zurückgreifen konnten (Philippu et al., 1974), mußten wir die entsprechenden Daten im Bereich des vorderen Hypothalamus durch umfangreiche Untersuchungen erst neu explorieren. Zwar hatten Autoren wie Pitts (1941) und Folkow et al. (1959) schon über depressorische Stimulierungseffekte bei elektrischer Stimulierung des vorderen Hypothalamus berichtet, es waren jedoch vorwiegend Einzelstimulierungen und keine Stimulationsserien, wie sie in unseren Versuchen erforderlich waren, zum anderen wurde die Stimulierung mit mono- oder bipolaren Elektroden und nicht mit Kanülen durchgeführt. Da wir durch die elektrische Stimulierung depressorische Effekte auslösen wollten, benötigten wir ein Narkotikum, welches bei ausreichender Narkosetiefe den arteriellen Blutdruck nur geringfügig beeinflußte. Unter der von uns verwendeten Chloralose-Urethan-Narkose lag der arterielle Mitteldruck mit 115 mm Hg in einem akzeptablen Bereich. Außerdem zeigte es sich als notwendig, zwischen den einzelnen Stimulierungen eine Zeitspanne von 20 min verstreichen zu lassen, da bei kürzeren Intervallen der Blutdruck nicht immer die Höhe des Basisdruckes wieder erreichte und damit konstante Bedingungen

nicht gewährleistet waren. Maximale depressorische Effekte beobachteten wir bei Stimulierung des vorderen Hypothalamus mit 2-4V und 60 Hz. Ähnliche Stimulierungsdaten hatten auch schon Pitts et al. (1941) und Folkow et al. (1959) bei ihren Untersuchungen beobachtet. Sie haben darüberhinaus nachgewiesen, daß Vagotomie und Atropingabe die depressorischen Effekte während der elektrischen Stimulierung des vorderen Hypothalamus nicht beeinflußten. Die Ursache der Blutdrucksenkung war also nicht als Folge einer Aktivierung des Parasympathikus anzusehen, sondern als die Folge einer Aktivierung inhibitorisch wirksamer sympathischer Zentren. Eine weitere Beobachtung, die wir bei unseren Versuchen machten, war das Auftreten von pressorischen Effekten bei Stimulierung des vorderen Hypothalamus mit relativ hoher Spannung (mehr als 4V). Zu ähnlichen Beobachtungen kamen auch Folkow et al. (1959), die die Entstehung von pressorischen Effekten als eine großflächigere Aktivierung mit zusätzlicher Erregung excitatorischer Bahnen deuteten.

Nachdem die Reproduzierbarkeit der depressorischen Stimulierungseffekte gesichert war, superfundierten wir den vorderen Hypothalamus mit ZSF, die alpha-Adrenorezeptorenblokker enthielt. Die verwendeten alpha-Rezeptorenblocker Tolazolin, Piperoxan, Phentolamin und Yohimbin bewirkten eine konzentrationsabhängige Abschwächung der depressorischen Effekte. In den gleichen Konzentrationsbereichen bewirkten Piperoxan, Phentolamin und Yohimbin eine vergleichbar starke Abschwächung der Stimulierungseffekte, ein Ergebnis, das wohl in der gleichen Affinität dieser Pharmaka zu den alpha-Adrenorezeptoren begründet ist. Tolazolin wiederum war erst in höherer Konzentration äquipotent, so daß bei der Annahme gleicher Diffusionseigenschaften dieser alpha-Rezeptorenblocker eine geringere Affinität zu den Rezeptoren besitzen dürfte als die anderen verwendeten alpha-Adrenorezeptorenblocker. Der Basisblutdruck wurde von keinem der verwendeten Pharmaka beeinflußt. Interessanterweise wirkte auch bei Superfusion des hinteren Hypothalamus Tolazolin erst in höheren Konzentrationen hemmend auf die pressorischen Stimulierungseffekte als Piperoxan (Philippu

et al., 1973b).

Der Vergleich der Ergebnisse im vorderen, mit denen im hinteren Hypothalamus (Philippu et al., 1973b) zeigt, daß zur Hemmung depressorischer Effekte geringere Konzentrationen von alpha-Adrenorezeptorenblockern notwendig sind, als zur Hemmung von pressorischen Effekten. Dies mag auf eine größere Affinität der Pharmaka zu den alpha-Rezeptoren des vorderen Hypothalamus hinweisen. Es muß dabei jedoch berücksichtigt werden, daß in den verschiedenen Hypothalamusregionen die Penetration der Pharmaka unterschiedlich sein kann. Ferner muß berücksichtigt werden, daß die depressorischen Effekte labiler als die pressorischen Effekte zu sein scheinen; es wäre unter diesem Gesichtspunkt also vorstellbar, daß auch die Hemmung der depressorischen Effekte durch Pharmaka leichter zu erreichen ist, als die der "stabileren" pressorischen Effekte. Schließlich ist es auch möglich, daß durch die relativ höhere Spannung, die im Vergleich zu den depressorischen Effekten für die Entstehung der pressorischen Effekte notwendig ist, eine großflächigere Ausbreitung des Reizes erfolgt und in diesem Fall die superfundierte Region kleiner ist als das stimulierte Gebiet, so daß eine hochgradige Hemmung der erreichbaren Rezeptoren notwendig wird, um eine sichtbare Beeinträchtigung der pressorischen Stimulierungseffekte zu erreichen.

Die Spezifität der Wirkung der alpha-Adrenorezeptorenblocker im vorderen Hypothalamus konnten wir durch eine Kombination des Agonisten Phenylephrin mit dem Antagonisten Phentolamin nachweisen. Die hemmende Wirkung von Phentolamin auf die depressorischen Effekte wurde durch Superfusion mit Phenylephrin vollständig aufgehoben. Auch diese Beobachtung unterstreicht die Bedeutung der alpha-Adrenorezeptoren des vorderen Hypothalamus für die Entstehung der stimulierungsbedingten Blutdrucksenkung.

Es konnte also gezeigt werden, daß sowohl die Blutdrucksteigerung durch Stimulierung des hinteren Hypothalamus, als auch die Blutdrucksenkung durch Stimulierung des vorderen Hypothalamus durch alpha-Adrenorezeptoren bewirkt werden, die

in beiden Regionen des Hypothalamus vorhanden sind. Das bedeutet ferner, daß sowohl im hinteren, als auch im vorderen Hypothalamus während elektrischer Stimulierung Noradrenalin bzw. eine noradrenalinähnliche Substanz freigesetzt wird, die entsprechend dem Ort der Stimulierung einen pressorischen oder einen depressorischen Effekt bewirkt.

ZUSAMMENFASSUNG

1. Mittels einer doppelwandigen Superfusionskanüle konnten der hintere bzw. der vordere Hypothalamus selektiv elektrisch stimuliert und mit Pharmaka superfundiert werden.

2. Die elektrische Stimulierung des hinteren Hypothalamus führte zu einem Anstieg des arteriellen Mitteldruckes.

3. Die Superfusion des hinteren Hypothalamus mit Tolazolin führte zu einer konzentrationsabhängigen Abschwächung der pressorischen Blutdruckeffekte.

4. Die Superfusion des hinteren Hypothalamus mit Nikotin führte zu einer konzentrationsabhängigen Steigerung der pressorischen Stimulierungseffekte.

5. Die Präsuperfusion des hinteren Hypothalamus mit Tolazolin führte zu einer Aufhebung der steigernden Wirkung einer anschließenden Superfusion mit Nikotin. Die steigernde Wirkung des Nikotin scheint also auf einer Freisetzung von Noradrenalin zu beruhen, das auf alpha-Adrenorezeptoren des Hypothalamus wirkt.

6. Die elektrische Stimulierung des vorderen Hypothalamus führte zu einer Senkung des arteriellen Blutdruckes. Diese depressorischen Effekte waren abhängig von der verwendeten Reizspannung und der Reizfrequenz. Eine maximale Blutdrucksenkung wurde mit 3V und 60 Hz erreicht.

7. Die Superfusion des vorderen Hypothalamus mit den alpha-Rezeptorenblockern Tolazolin, Piperoxan, Phentolamin und Yohimbin bewirkte eine Hemmung der depressorischen Effekte. Die Affinität der drei letztgenannten alpha-Rezeptorenblocker zu den Rezeptoren im vorderen Hypothalamus schien gleichgroß zu sein, die Affinität von Tolazolin zu den Rezeptoren erheblich geringer.

8. Superfusion des vorderen Hypothalamus mit Phenylephrin, hob die hemmende Wirkung von Phentolamin auf die depressorischen Effekte vollständig auf.

9. Die Ergebnisse zeigen, daß sowohl am hinteren als auch am vorderen Hypothalamus alpha-Adrenorezeptoren bei der stimulierungsbedingten Veränderung des Blutdruckes beteiligt sind und unterstreichen die Bedeutung des Hypothalamus für die Steuerung des arteriellen Blutdruckes.

LITERATUR:

Folkow, B., Johansson, B., Öberg, B.: A hypothalamic structure with a marked inhibitory effect on tonic sympathetic activity. Acta physiol. scand. 47, 262-270 (1959).

Folkow, B., Langstron, J., Öberg, B., Prerovsky, I.: Reactions of the different series-xoupled vascular sections upon stimulation of the hypothalamic sympatho-inhibitory area. Acta physiol. scand. 61, 476-483 (1964).

Folkow, B., Rubinstein: Caridovascular effects of acute and chronic stimulations of the hypothalamic defense area of the rat. Acta physiol. scand. 68, 48-57 (1966).

Karplus, J.P., Kreidl, A.: Gehirn und Sympathicus. VII. Über Beziehungen der Hypothalamuszentren zu Blutdruck und innerer Sekretion. Pflügers Arch. ges. Physiol. 215, 667-670 (1927).

Merlis, J.K.: The effect of changes in the calcium content of cerebrospinal fluid on spinal reflex activity in the dog. Amer. J. Physiol. 13, 67-72 (1940).

Philippu, A., Bohuschke, N.: Hypothalamic superfusion with muscarinic drugs; their effects on pressor responses to hypothalamic stimulation. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol 292, 1-7 (1976).

Philippu, A., Demmeler, R., Roensberg, G.: Effects of centrally applied drugs on pressor responses to hypothalamic stimulation. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 282, 389-400 (1974).

Philippu, A., Przuntek, H., Roensberg, W.: Superfusion of the hypothalamus with gamma-aminobutyric acid; effect on release of noradrenaline and blood pressure. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 276, 103-114 (1973a).

Philippu, A., Roensberg, W., Przuntek, H.: Effects of adrenergic drugs on pressor responses to hypothalamic stimulation. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol 178, 373-386 (1973b).

Pitts, Larrabee, Bronk: An analysis of hypthalamic cardiovascular controll. Amer. J. Physiol. 134, 359-383 (1941).

Reinoso-Suarez, F.: Topographischer Hirnatlas der Katze. Merck AG, Darmstadt (1961).

Winne, D.: Zur Auswertung von Versuchsergebnissen: die Prüfung, ob Kurven sich in ihrem Verlauf unterscheiden. Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. 250, 383-396 (1965).

D A N K S A G U N G

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. A. Philippu für die Überlassung des Themas dieser Doktorarbeit, vor allem seiner ständigen Hilfsbereitschaft und den vielen Anregungen, die für das Gelingen dieser Arbeit von großer Bedeutung waren.

L E B E N S L A U F

Am 3.5.1950 wurde ich als Sohn der Eheleute Petrus und Elfriede Schartner in Seeon Lkrs. Traunstein geboren.

1956 Eintritt in die Volksschule in Ochsenfurt.

1970 Reifeprüfung am Röntgen-Gymnasium in Würzburg.

Juli 1970 - April 1971 Ableistung eines Teils der Wehrpflicht bei der Bundeswehr.

April 1971 Beginn des Medizinstudiums an der Universität Würzburg.

1972 Vorphysikum.

Sommer 1973 Physikum.

Sommer 1977 Ärztliche Prüfung an der Universität Würzburg.

Nov. 1977 - Dez. 1978 Medizinalassistentenzeit.

Seit 1978 Assistenzarzt in der Röntgen- und Strahlenabteilung des Juliusspitals Würzburg.

Peter Schartner

Druck: Böhler-Verlag 87 Würzburg, Seilerstr. 10-10a